

# Wat is gammahydroxyboterzuur (GHB)?

Rama Kamal en Mary Janssen van Raay\*

GHB is een endogene neurotransmitter, aangetoond in menselijk hersenweefsel. Het is zowel een precursor (uitgangsstof) als een metabooliet van GABA. In de afgelopen decennia is GHB in Nederland populair geworden als recreatieve en verslavende drug en het is betrokken bij circa 30% van de drugsgerelateerde incidenten (zoals ernstige intoxicaties). Het aantal GHB-afhankelijke patiënten in behandeling binnen de verslavingszorg is in de laatste drie jaar verviervoudigd. Deze feiten vormen aanleiding om in dit artikel de basale informatie te schetsen over de farmacologie, de neurobiologie van de intoxicatie en de neurobiologie van GHB-afhankelijkheid. Deze kennis kan worden gebruikt om de risico's en effecten van GHB-gebruik beter te begrijpen.

## Inleiding

In de jaren zestig van de vorige eeuw werd gammahydroxyboterzuur (GHB) door een Frans team onder leiding van Henri Laborit gesynthetiseerd, in een poging om analoog een gamma-aminoboterzuur (GABA) te ontwikkelen, dat beter dan GABA de bloed-hersenbarrière passeert en aldus depressie geeft van het centrale zenuwstelsel (Laborit, 1964). Enige tijd later werd de aanwezigheid van endogeen GHB door Bessman en Fishbein aangetoond in de hersenen van ratten en in postmortem verkregen hersenweefsel van mensen (Bessman & Fishbein, 1963). GHB werd initieel als narcoticum gebruikt (o.a. in de obstetrie), maar werd aldus zelden toegepast, vanwege problemen met het beheersen van de dosis en de duur van het effect. Daarnaast bleek

\* R.M. Kamal is onderzoeker en promovendus bij het Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction te Nijmegen en verslavingsarts bij Novadic-Kentron te Vught. E-mail: rama.kamal@novadic-kentron.nl.  
M.E. Janssen van Raay is verslavingsarts bij Bouwman GGZ te Rotterdam.

het een slecht analgeticum (pijnstiller): de inwerktijd was langer dan gewenst en er traden ongewenste bijwerkingen op, zoals braken (Kam & Young, 1998).

Als therapeutisch middel wordt GHB (Xyrem<sup>®</sup>, natriumoxybaat) momenteel wereldwijd toegepast bij de behandeling van narcolepsie, een slaapstoornis waarbij aanvallen van kataplexie (kortdurende spierverslappingsen) kunnen optreden (Boscolo-Berto e.a., 2012). GHB wordt ook 'off-label' gebruikt (Alcover<sup>®</sup>), voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen van alcohol (Addolorato e.a., 2009; Caputo e.a., 2009) en opioïden (Gallimberti e.a., 2000). In Oostenrijk en Italië wordt het middel toegepast bij de terugvalpreventie van alcoholafhankelijke patiënten (Leone e.a., 2010). De werkzaamheid bij deze indicaties is overigens niet overtuigend aangetoond (Amato, Minozzi & Davoli, 2011). Recentelijk wordt in Nederland farmaceutisch GHB gebruikt bij de detoxificatie van GHB-verslaafden (De Jong e.a., 2012). In de afgelopen decennia is GHB populairder geworden als recreatieve drug in Europa en Nederland (EMCDDA, 2013). In de algemene populatie (15-65 jaar) in 2009 was het ooitgebruik van GHB 1,3%, de afgelopen jaarprevalentie 0,4% en de laatste maandprevalentie 0,2% (22.000 mensen; Van Laar e.a., 2012; Van Rooij, Schoenmakers & Van de Mheen, 2011). De omvang en intensiteit van het vermelde GHB-gebruik is onduidelijk. De hulpvraag voor GHB ligt in Nederland in 2012 gemiddeld op 5 per 100.000 inwoners (Wisselink & Mol, 2013). GHB wordt vaak gebruikt in combinatie met alcohol of andere drugs, zoals cannabis en XTC (Sumnall e.a., 2008).

Risico's van GHB-gebruik zijn ontremming, intoxicaties en afhankelijkheid. De ontremming resulteert in verlies van zelfcontrole door de gebruiker, waardoor onder andere de seksuele grenzen vervagen.

Ontremming kan ook leiden tot onvoorspelbaar gedrag, agressiviteit en roekeloos rijden (Stein e.a., 2011). Er is een aanzienlijk risico op acute toxiciteit en overdosering, als gevolg van de geringe marge tussen de dosis die resulteert in het gewenste effect en de dosis die leidt tot verlies van bewustzijn. GHB is betrokken bij ongeveer 30% van de drugsgerelateerde incidenten in Nederland; bij deze incidenten gaat het in 30% om ernstige intoxicaties (Wisselink & Mol, 2013).

Deze feiten vormen aanleiding om in dit artikel de basale informatie over de farmacologie, de neurobiologie van de intoxicatie en de neurobiologie van GHB-afhankelijkheid te schetsen. Deze kennis kan worden gebruikt om de risico's en effecten van GHB-gebruik beter te begrijpen. Dit artikel is een vergelijkbaar artikel als dat van Niesink (2009), maar met meer focus op de neurobiologisch aspecten van intoxicatie en afhankelijkheid en de klinisch implicaties.

### **Lichaamseigen (endogeen) GHB**

GHB is een lichaamseigen (endogene) neurotransmitter en neuromodulator die in lage concentraties in de hersenen circuleert. Het is zowel een precursor (uitgangsstof) als een metaboliet van GABA, de belangrijkste centrale remmende neurotransmitter (Wong e.a., 2004). GHB wordt in GABA omgezet via transaminering. Het wordt afgebroken via enzymen uit de citroenzuurcyclus, tot waterstof en kooldioxide (voor een uitgebreide beschrijving van het metabolismeproces zie Niesink, 2009). GHB bindt met hoge affiniteit aan specifieke GHB-receptoren, die zich voornamelijk bevinden in de hippocampus en cortex cerebri (Andriamampandry e.a., 2007). De stof fungeert ook als een zwakke maar selectieve agonist van de GABA-B-receptor.

De fysiologische effecten van GHB worden, vanwege de lage endogene GHB-concentratie (ongeveer 2-5 nmol/g), niet door GABA-B- maar door GHB-receptoren gemedieerd (Bernasconi e.a., 2002). Van endogeen GHB wordt verondersteld dat het de centrale en perifere weefsels (bijvoorbeeld hartspierweefsel) beschermt tegen de schadelijke effecten van onvoldoende zuurstof en/of onvoldoende doorbloeding en overmatige metabole stress (Mamelak, 1989).

Endogeen GHB stimuleert en consolideert bovendien het slaapproces. Het verkort de tijd totdat men inslaapt en bevordert de diepe slaap. Via binding aan de GHB-receptoren remt GHB de neurotransmissie van glutamaat in hippocampale neuronen (Castelli e.a., 2003) en neocorticale neuronen (Berton e.a., 1999). GHB verhoogt daarbij de activiteit van het GABA-erge systeem, onder andere door stimulatie van de afgifte van GABA (Maitre e.a., 2002). De GABA-A-receptorgemedieerde neuronale remming induceert slaap en een afname van angst (Absalom e.a., 2012). Deze eigenschap van GHB leidde tot de klinische toepassing van GHB om het slaappatroon bij narcolepsiepatiënten te normaliseren (Xyrem®; Black e.a., 2010). De orale dosis voor deze klinische indicaties is 4,5 g per dag, verdeeld over twee doses van 2,25 g. Een dosis van 2,25 g wordt genomen vlak voor het inslapen en wordt herhaald na vier uur (Mamelak, Scharf & Woods, 1986).

### **Farmacologie**

De belangrijkste uitgangsstoffen (precursors) van GHB zijn gamma-butyrolacton (GBL) en 1,4-butaandiol (1,4-BD). Na orale inname worden GBL en 1,4-BD snel omgezet in GHB en zij induceren een psychotroop effect dat vergelijkbaar is met dat van GHB. In tegenstelling tot GABA, passeert GHB gemakkelijk de bloed-hersenbarrière (Gonzalez & Nutt, 2005; Wong, Gibson & Snead, 2004).

De effecten treden dosisafhankelijk binnen 15 minuten na orale inname op en zijn binnen 25 minuten tot een uur maximaal, maar de effecten verdwijnen weer snel ten gevolge van de korte eliminatiehalfwaardetijd van 20-45 minuten (Palantini e.a., 1993; Schep e.a., 2012). Dit proces verklaart het gebruikspatroon bij GHB-afhankelijken, van meerdere doses per dag met een interval van 1-4 uur.

De effecten van GHB kennen een bifasisch verloop. Hierbij wordt de eerste fase van euforie snel gevolgd door sedatie. Door de hogere vetoplosbaarheid duren de effecten van GBL wat langer dan die van GHB (Arena & Fung, 1980).

### Neurobiologie

GHB vervult in de hersenen zowel een rol als neurotransmitter en als van neuromodulator (Tunnicliff, 1992). In lage dosering wordt een remmende invloed van GHB via de GHB-receptoren op de GABA-afgifte waargenomen en een afname van de extracellulaire GABA-concentratie (Crunelli, 2002; Gobaille & Hechter, 1999). De extrasynaptische GABA-A-receptoren (GABA-AR) zijn ook gevoelig voor endogeen en in lage concentratie ingenomen GHB, waardoor extra tonische inhibitie (remming) optreedt van de neuronale activiteit (Absalom e.a., 2012).

GHB heeft vooral effect op GABA-B-receptoren wanneer het in overmaat aanwezig is, dus bij inname van GHB. Dosering van meer dan 1.000 mg/kg leidt tot neuronale inhibitie. Ook heeft GHB effect op de GHB-receptoren. In farmacologische concentraties, bijvoorbeeld tijdens drugsgebruik, raken deze GHB-receptoren snel verzadigd en worden zij ongevoelig voor verdere stimulatie (Andriamampandry e.a., 2007). Zoals vermeld in rattenstudies, vertraagt GHB bij farmacologische doseringen van meer dan 1.000 mg/kg het EEG en geeft het sedatie, anesthesie, spierontspanning en hypothermie. Daarnaast stimuleert een hogere dosis GHB de afgifte van GABA.

Samenvattend: een hogere dosis GHB (500 mg/kg) verhoogt de GABA-afgifte, terwijl een lagere dosis (250 mg/kg) de GABA-afgifte verlaagt (Gobaille e.a., 1999). Aldus activeert GHB het GABA-erge systeem op ten minste drie verschillende manieren: *a* als GABA-B-receptoragonist met een lage affiniteit, *b* als promotor van de afgifte van GABA, en *c* als voorloper van GABA (Snead & Gibson, 2005). GHB moduleert ook verschillende andere neurotransmitters, zoals glutamaat en dopamine (Wong e.a., 2004). In ratten resulteert toediening van een lage dosis GHB tot verhoogde afgifte van glutamaat in de hippocampus (Castelli e.a., 2003). Dit kan het initiële euforie-effect na inname van GHB, dat snel gevolgd wordt door sedatie, verklaren.

## Intoxicatie

GHB is een relatief gevaarlijke drug, doordat het een zeer kleine therapeutische marge heeft. GHB induceert verschillende symptomen, meestal op een dosisafhankelijke manier (Li, Stoks & Woeckener, 1998). Bij inname van hogere orale doseringen van 50-70 mg/kg (4-5 gram enkele dosis) kan binnen vijf minuten sedatie optreden, gevolgd door een coma van 1-4 uur of meer (Mamelak, Scharf & Woods, 1986). Een dosis van 4-5 g kan tevens leiden tot spierzwakte, bradycardie, misselijkheid, braken en ademhalingsproblemen (Chin e.a., 1998). Verlies van het kortetermijngeheugen en spierzwakte wordt door ongeveer 10 mg/kg GHB veroorzaakt (Chin e.a., 1998) en slaap door een twee- tot driemaal hogere orale dosis (Palantini e.a., 1993). Het risico van een overdosering wordt bepaald door de kwaliteit van de GHB, het lichaamsgewicht, de gevoeligheid en de maaginhoud. GHB-vergiftigingen worden gekenmerkt door bradycardie, een verminderde cardiale output, ademhalingsdepressie en verlaagd bewustzijn (Li, Stoks & Woeckener, 1998). Daarnaast kunnen onwillekeurige bewegingen, aanvallen, verwardheid, agitatie en agressie, hallucinogene effecten en algemene convulsies ook gevaarlijke symptomen van acute GHB-vergiftiging zijn (Stomberg e.a., 2014). Bij ernstige intoxicaties kan er coma en zelfs de dood op volgen. Voor niet-afhankelijke personen is de acute potentieel dodelijke dosis GHB slechts 5-15 maal hoger dan de therapeutische (en recreatieve) dosis (Galloway e.a., 2000): deze wordt geschat op 250-750 mg/kg (15-50 g voor een persoon van 70 kg).

Het zeer nauwe therapeutische venster wordt nog smaller, als GHB wordt gecombineerd met andere sedativa, zoals alcohol of benzodiazepinen (McDowell e.a., 2004). Een hoge dosis of gecombineerd gebruik met alcohol, ketamine, cocaïne of XTC leidt tot aanzienlijk gevaarlijker intoxicatiesymptomen, zoals een diepere en langer durende comateuze toestand (Williams, 1998). De consumptie van alcohol versterkt de (negatieve) effecten van GHB en vice versa, zoals een synergetische inductie van respiratoire depressie en hypotensie (Smith, Larive & Romanelli, 2002).

De gegevens van 10.100 druggerelateerde incidenten bij 249 raveparty's in Nederland (ongeveer 3,8 miljoen bezoekers) lieten zien dat GHB verantwoordelijk was voor het grootste aantal ernstige incidenten ( $N = 55$ ; 10,7%; 'relative risk' van 48,9) in vergelijking met niet-druggerelateerde problemen. De ernstige incidenten werden vaak gerelateerd aan het gecombineerde gebruik van GHB en alcohol ( $N = 32$ ; 'relative risk' van 50,5) en de meest frequente bijwerking was een veranderd bewustzijn (56,0%; Krul & Girbes, 2011).

## Neurobiologie van afhankelijkheid

GHB is een drug met een hoge potentie om misbruikt te worden en zware afhankelijkheid te veroorzaken. De complexe bidirectionele interactie van GHB met GABA-B-receptoren in het mesocorticolimbische dopaminesysteem is waarschijnlijk de voornaamste reden van GHB-misbruik en -afhankelijkheid (Snead & Gibson, 2005). GHB-inname resulteert in de onderdrukking van de spontane activiteit van de GABA-neuron en hierdoor tot disinhibitie van de dopamineneuronen en een toenemend beloningsgevoel (Pistis e.a., 2005).

Van dagelijks gebruik en herhaalde toediening van GHB (ten minste drie- tot zesmaal per dag) is bekend dat het leidt tot tolerantie, afhankelijkheid en ernstige ontwenningsverschijnselen na abrupt staken van het gebruik (Gonzalez & Nutt, 2005; McDonough e.a., 2004).

Milde ontwenningsverschijnselen zijn onrust, tremor, misselijkheid, braken en slapeloosheid. Meer ernstige symptomen zijn hevige angst, agitatie, autonome instabiliteit, hartritmestoornissen, hoge bloeddruk, epilepsie, hallucinaties (visueel en tactiele), delirium (Kamal e.a., 2009; Wojtowicz, 2008) en opgewonden deliriumstatus, gekenmerkt door agitatie. Deze klachten en complicaties kunnen levensbedreigend worden, wanneer ze onbehandeld blijven.

Wanneer levensbedreigende symptomen zich hebben ontwikkeld, is intensieve begeleiding in een instelling met een intensivere afdeling nodig (Van Noorden e.a., 2010). GHB-ontwenningsverschijnselen treden relatief snel op na het laatste gebruik, wat gedeeltelijk te verklaren is door de korte halfwaardetijd van de stof ( $t_{1/2}$  van 20-45 min).

Om dergelijke ontwenningsverschijnselen te voorkomen, wordt GHB met een doseringsinterval van 2-4 uur gebruikt (elke 30 minuten GHB-inname werd ook gerapporteerd; Snead & Gibson, 2005). Met betrekking tot de ernst van de ontwenningsverschijnselen kan een vergelijking worden gemaakt met die van heroïne en alcohol (McDonough e.a., 2004).

Uit dierexperimenteel drugsdiscriminatieonderzoek blijkt GHB door geen ander middel vervangbaar. In het beste geval kunnen alcohol en benzodiazepinen gedeeltelijk vervangingsmiddel zijn (World Health Organization, 2012). Patiënten die een hevig GHB-ontwenningssyndroom vertonen, vereisen intensieve behandeling met kalmerende hypnotica (zoals een hoge dosis benzodiazepinen; Tarabar & Nelson, 2004) of farmaceutische GHB (De Jong e.a., 2012). Wat momenteel wordt onderzocht is of baclofen, dat eveneens een GABA-B-agonist is, ondersteunend kan zijn in het ontgiftingsproces. Enkele casereports geven aan dat een ontgifting van GHB met behulp van benzodiazepinen beter verloopt met een toegevoegde lage dosis baclofen (LeTour-

neau, Hagg & Smith, 2008; Van Raay, 2012). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat baclofen gebruikt kan worden als anticravingmiddel, na succesvol ontgiften met GHB of benzodiazepinen.

### **Neurotoxiciteit en langetermijneffect**

Dierexperimenteel onderzoek toont aan dat chronische blootstelling aan GHB een significant negatief effect heeft op het geheugen en het leervermogen van knaagdieren. Bij zeer jonge ratten leidde herhaalde of langdurige blootstelling aan GHB (10 en 100 mg/kg gedurende twee weken) tot uitgesproken neurologische schade (celverlies) in het CA1-veld van de hippocampus (-61%) en in de prefrontale cortex (-31%); twee gebieden waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het cognitieve functioneren. Functionele tests bevestigden de aanwezigheid van onder meer stoornissen in het ruimtelijk geheugen bij ratten (Pedraza, Gariva & Navarro, 2009; Sircar e.a., 2010; Sircar e.a., 2011).

Dergelijke verminderingen van de cognitieve functies kunnen ook optreden bij recreatieve GHB-gebruikers, die (relatief vaak) in coma raken ten gevolge van een overdosis GHB (en dan waarschijnlijk onvoldoende zuurstof ontvangen). Hoewel geheugenverlies (amnesie) een van de meest frequent gemelde klachten na GHB-inname is, is tot nu toe weinig onderzoek gedaan naar dit effect en ontbreken systematische studies naar de langdurige gevolgen van recreatief GHB-gebruik op de cognitieve functies. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur enkele meldingen die suggereren dat een enkelvoudige dosis GHB leidt tot anterograde amnesie ofwel een verminderd vermogen om nieuwe informatie te onthouden.

In slechts enkele experimentele studies werden de cognitieve functies (inclusief het geheugen) van GHB-gebruikers onderzocht en al dan niet vergeleken met die van niet-gebruikende gezonde vrijwilligers (Carter, Griffiths & Mintzer, 2009; Varela e.a., 2004). Meer dan de helft van de zware GHB-gebruikers rapporteerde ernstige geheugenproblemen: bij 13% trad dit gedurende GHB-gebruik op en bij 45% na het GHB-gebruik (Miotto e.a., 2001). Na acute toediening, zowel bij (ex-)verslaafde, regelmatige recreatieve gebruikers als bij gezonde vrijwilligers, verstoort GHB het werkgeheugen en het episodisch geheugen. De effecten op het werkgeheugen en het reactievermogen zijn overigens van voorbijgaande aard (Carter, Griffiths & Mintzer, 2009). De langetermijneffecten van GHB-gebruik op cognitie bij de mens zijn echter niet onderzocht. Het is derhalve onduidelijk of bij de mens ook sprake is van irreversibele cognitieve defecten op basis van neurotoxi-



citeit. Het is bijzonder wenselijk dat hier nader onderzoek naar wordt gedaan. Voor meer details over de (neuro)toxiciteit zie Van Amsterdam e.a. (2012a, 2012b).

### Tot besluit

GHB is een lichaamseigen (endogene) neurotransmitter en neuromodulator. Het bereikt zijn effect via een specifieke GHB-receptor en, wanneer ingenomen, ook via GABA-B- en GABA-A-receptoren. GHB is een gevaarlijk middel dat leidt tot ernstige intoxicaties, misbruik en afhankelijkheid. Frequent en langdurig GHB gebruik geeft ernstige ontwenningssverschijnselen bij het abrupt staken van het gebruik. De wetenschappelijke literatuur geeft geen hard bewijs voor de stelling dat het gebruik van hoge doseringen GHB kan leiden tot neurotoxiciteit; nader onderzoek is noodzakelijk.

### Summary

#### What is GHB (gamma-hydroxybutyrate)?

Rama Kamal & Mary Janssen van Raay

GHB has been demonstrated in the human brain tissue as an endogenous neurotransmitter. It is both a precursor and a metabolite of GABA. Recently, GHB has become popular as a recreational and addictive drug in the Netherlands and it has been involved in about 30% of drug-related incidents in the Netherlands (including severe intoxications). The number of GHB dependent patients in treatment within the addiction care facilities has increased four-fold in the last three years. Given these facts, basic information about the pharmacology, neurobiology of intoxication, and neurobiology of GHB addiction is provided in this article to aid the reader to understand the outlined risks and impacts of GHB use.

### Literatuur

- Absalom, N., Eghornb, L.F., Villumsenb, I.S., Karima, N., Bayb, T., Olsenc, J.V., Knudsend, G.M., Bräuner-Osborneb, H., Frølundb, B., Clausenb, R.P., Chebibb, M. & Wellendorphb, P. (2012).  $\alpha_4\beta\delta$  GABAA receptors are high-affinity targets for  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB). *Neuroscience*, 109, 13404-13409.
- Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., Caputo, F. & Gasbarrini, A. (2009). The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence:



- balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18, 675-686.
- Amato, L., Minozzi, S. & Davoli, M. (2011). Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 15, CD0085.
- Andriamampandry, C., Taleb, O., Kemmel, V., Humbert, J.P., Aunis, D. & Maitre, M. (2007). Cloning and functional characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain. *FASEB Journal*, 21, 885-895.
- Arena, C. & Fung, H.L. (1980). Absorption of sodium gamma-hydroxybutyrate and its prodrug gamma-butyrolactone: relationship between in vitro transport and in vivo absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69, 356-358.
- Bernasconi, R., Mathivet, P., Otten, V., Bettler, B., Bischoff, S. & Marescaux, C. (2002). The pharmacological actions of gammahydroxybutyrate are mediated by GABAB receptors In G. Tunncliff & C.D. Cash (Eds.), *Gammahydroxybutyrate: molecular. Functional and clinical aspects* (pp. 28-63). New York: Taylor & Francis.
- Berton, F.B.A., Beghé, F., Cammalleri, M., Demuro, A., Francesconi, W. & Gessa, G. (1999). Gamma-hydroxybutyrate inhibits excitatory postsynaptic potentials in rat hippocampal slices. *European Journal of Pharmacology*, 380, 109-116.
- Bessman, S.P. & Fishbein, W.N. (1963). Gamma-hydroxybutyrate: a normal brain product. *Nature*, 200, 1207-1208.
- Black, J., Pardi, D., Hornfeldt, C.S. & Inhaber, N. (2010). The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6, 596-602.
- Boscolo-Berto, R., Viel, G., Montagnese, S., Raduazzo, D.I., Ferrara, S.D. & Dauvilliers, Y. (2012). Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 16, 431-443.
- Caputo, F., Vignoli, T., Maremmanni, I., Bernardi, M. & Zoli, G. (2009). Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for the treatment of alcohol dependence: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6, 1917-1929.
- Carter, L.P., Griffiths, R.R. & Mintzer, M.Z. (2009). Cognitive, psychomotor, and subjective effects of sodium oxybate and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 206, 141-154.
- Castelli, M.P., Ferraro, L., Mocci, I., Carta, F., Carai, M.A.M., Antonelli, T., Tanganelli, S., Cignarella, G. & Gessa, G.L. (2003). Selective gamma-hydroxybutyric acid receptor ligands increase extracellular glutamate in the hippocampus, but fail to activate G protein and to produce the sedative/hypnotic effect of gamma hydroxybutyric acid. *Journal of Neurochemistry*, 87, 722-732.
- Chin, R.L., Sporer, K.A., Cullison, B., Dyer, J.E. & Wu, T.D. (1998). Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Annals of Emergency Medicine*, 31, 716-722.
- Crunelli, V. & Leresche, N. (2002). Action of g-hydroxybutyrate on neuronal excitability and underlying membrane conductances. In G. Tunncliff & C.D. Cash (Ed.), *Gamma-hydroxybutyrate* (pp. 75-110). New York: Taylor & Francis.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2013). *European drug report: trends and developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Gallimberti, L., Spella, M.R., Soncini, C.A. & Gessa, G.L. (2000). Gamma-

- hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol*, 20, 257-262.
- Galloway, G.P., Frederick-Osborne, S.L., Seymour, R., Contini, S.E. & Smith, D.E. (2000). Abuse and therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*, 20, 263-269.
- Gobaille, S., Hechler, V., Andriamampandry, C., Kemmel, V. & Maitre, M. (1999). G-hydroxybutyrate modulates synthesis and extracellular concentration of g-aminobutyric acid in discrete region in vivo in rat brain regions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 209, 303-309.
- Gonzalez, A. & Nutt, D.J. (2005). Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 195-204.
- Jong, C.A. de, Kamal, R., Dijkstra, B.A. & Haan, H.A. de (2012). Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *European Addiction Research*, 18, 40-45.
- Kam, P.C. & Yoong, F.F. (1998). Gamma-hydroxybutyric acid : an emerging recreational drug. *Anaesthesia*, 53, 1195-1198.
- Kamal, R., Hoek, A.F.M. van, Haan, H.A. de & Jong, C.A.J. de (2009). Stoppen met gammahydroxybutyric acid (GHB), hoe doe je dat? In C.A.J. de Jong, B.J.M. van de Wetering & H.A. de Haan (Ed.), *Verslavingsgeneeskunde: psychofarmacologie, psychiatrie en somatiek* (pp. 40-47). Assen: Van Gorcum.
- Krul, J. & Girbes, A.R.J. (2011b). Gamma-hydroxybutyrate: experience of 9 years of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in the Netherlands. *Clinical Toxicology*, 49, 311-315.
- Laar, M.W. van, Cruys, A.A.N., Ooyen-Houben, M.M.J. van, Meijer, R.F., Brunt, T. & Croes, E.A. (2012). *Netherlands national drug monitor: NDM annual report 2011*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Laborit, H. (1964). Sodium 4-hydroxybutyrate. *International Journal of Neuropharmacology*, 3, 433-451.
- Leone, M.A., Vigna-Taglianti, F., Avanzi, G., Brambilla, R. & Faggiano, F. (2010). Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- LeTourneau, J.L., Hagg, D.S. & Smith, S.M. (2008). Baclofen and gamma-hydroxybutyrate withdrawal. Case reports. *Neurocritical Care*, 8, 430-433. DOI 10.1007/s12028-008-9062-2.
- Li, J., Stokes, S.A. & Woeckener, A. (1998). A tale of novel intoxication: seven cases of gamma hydroxybutyric acid overdose. *Annals of Emergency Medicine*, 31, 723-728.
- Maitre, M., Kemmel, V., Andriamampandry, C., Gobaille, S. & Aunis, D. (2002). The role of g-hydroxybutyrate in brain function. In G. Tunnicliff & Cash, C. (Eds.), *Gammahydroxybutyrate: molecular, functional and clinical aspects* (pp. 236-247). London/New York: Taylor & Francis.
- Mamelak, M. (1989). Gammahydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 187-198.
- Mamelak, M., Scharf, M. & Woods, M. (1986). Treatment of narcolepsy with gammahydroxybutyrate: a review of the clinical and sleep laboratory findings. *Sleep*, 9, 285-289.
- McDonough, M., Kennedy, N., Glasper, A. & Bearn, J. (2004). Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug and Alcohol Dependence*, 75, 3-9.

- McDowell, D. (2004). MDMA, ketamine, GHB, and the 'club drug' scene. In M. Galanter & H.D. Kleber (Eds.), *Textbook of substance abuse treatment* (pp. 321-331). Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Miotto, K., Darakjian, J., Basch, J., Murray, S., Zogg, J. & Rawson, R. (2001). Gammahydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *American Journal on Addictions*, 10, 232-241.
- Niesink, R. (2009). Farmacologische en toxicologische aspecten van gammahydroxyboterzuur (GHB). *Verslaving*, 5, 50-60.
- Noorden, M.S. van, Kamal, R., Jong, C.A. de, Vergouwen, A.C. & Zitman, F.G. (2010). Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) dependence and the GHB withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 154, A1286.
- Palantini, P., Tedeschi, L., Frison, G., Padrini, R., Zordan, R., Orlando, R., Galimberti, L., Gessa, G.L. & Ferrara, S.D. (1993). Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45, 353-356.
- Pedraza, C., García, F.B. & Navarro, J.F. (2009). Neurotoxic effects induced by gammahydroxybutyric acid (GHB) in male rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 1165-1177.
- Pistis, M., Muntoni, A.L., Pillolla, G., Perra, S., Cignarella, G., Melis, M. & Gessa, G.L. (2005). Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and the mesoaccumbens reward circuit: evidence for GABA(B) receptor-mediated effects. *Neuroscience*, 131, 465-474.
- Raay, M.E.J. van (2012). GHB-onttrekkingsverschijnselen behandeld met diazepam, baclofen en propranolol. *Psyfar*, 7, 22-25.
- Rooij, A.J. van, Schoenmakers, T.M. & Mheen, D. van de (2011). *Nationaal Prevalentie Onderzoek Middelengebruik 2009: kerncijfers 2009*. Rotterdam: IVO Instituut voor Onderzoek naar Leefwijzen en Verslaving.
- Schep, L.J., Knudsen, K., Slaughter, R.J., Vale, J.A. & Megarbane, B. (2012). The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 50, 458-470.
- Sircar, R., Basak, A., Sircar, D. & Wu, L.C. (2010). Effects of gamma-hydroxybutyric acid on spatial learning and memory in adolescent and adult female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96, 187-193.
- Sircar, R., Wu, L.C., Reddy, K., Sircar, D. & Basak, A.K. (2011). GHB-induced cognitive deficits during adolescence and the role of NMDA receptor. *Current Neuropsychopharmacology*, 9, 240-243.
- Smith, K.M., Larive, L.L. & Romanelli, F. (2002). Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59, 1067-1076.
- Snead, O.C. & Gibson, K.M. (2005). G-hydroxybutyric acid. *New England Journal of Medicine*, 352, 2721-2732.
- Stein, L.A., Lebeau, R., Clair M., Martin, R., Bryant, M., Storti, S. & Monti, P. (2011). A web-based study of gamma hydroxybutyrate (GHB): patterns, experiences, and functions of use. *American Journal on Addictions*, 20, 30-39.
- Stomberg, M.W., Knudsen, K., Stomberg, H. & Skärsäter, I. (2014). Symptoms and signs in interpreting gamma-hydroxybutyrate (GHB) intoxication - an explorative study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 22, 27.

- Sumnall, H.R., Woolfall, K., Edwards, S., Cole, J.C. & Beynon, C.M. (2008). Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Drug and Alcohol Dependence*, 92, 286-290.
- Tarabar, A.F. & Nelson, L.S. (2004). The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicological Reviews*, 23, 45-49.
- Tunnicliff, G. (1992). Significance of gamma-hydroxybutyric acid in the brain. *General Pharmacology*, 23, 1027-1034.
- Varela, M., Nogue, S., Oros, M. & Miro, O. (2004). Gamma hydroxybutyrate use for sexual assault. *Emergency Medicine Journal*, 21, 255-256.
- Williams, S.R. (1998). Gamma-hydroxybutyric acid poisoning. *Western Journal of Medicine*, 168, 187-188.
- Wisselink, D.J. & Mol, A. (2013). GHB hulpvraag in Nederland. Belangrijkste ontwikkelingen van de hulpvraag voor GHB problematiek in de verslavingszorg 2007-2012. Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS). Houten: Stichting IVZ.
- Wojtowicz, J.M. (2008). Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 10, 69-74.
- Wong, C.G., Chan, K.F, Gibson, K.M. & Snead, O.C. (2004). Gamma-hydroxybutyric acid: neurobiology and toxicology of a recreational drug. *Toxicological Reviews*, 23, 3-20.
- Wong, C.G., Gibson, K.M. & Snead, O.C. (2004). From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25, 29-34.
- World Health Organization (2012). Gamma-hydroxybutyric acid (GHB). Critical review report. Thirty-fifth meeting of the World Health Organization. Genève: WHO.